FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906 — THÈSE — N° 46

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 19 Juillet 1906, à 1 heure

Par ALIX SAUDÉ

DE LA FACULTÉ DE PARIS

ÉTUDE

SUR

LA CHOLÉMIE PHYSIOLOGIQUE

Président : M. GILBERT, professeur.

Juges : MM. ROBIN, professeur. — VAQUEZ, GARNOT, } agrégés.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

BONVALOT-JOUVE

15 — Rue Racine — 15

1906

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen : M. DEBOVE.

Professeurs	MM.
Anatomie	P. POIRIER.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL. BRISSAUD
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	SEGOND.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DÉJERINE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY DEBOVE. LANDOUZY.
Maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	LE DENTU TERRIER. BERGER RECLUS.
Clinique ophthalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchement	BUDIN. PINARD.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	DESGREZ.	LAUNOIS.	POTOCKI.
BALTHAZARD.	DUPRÉ.	LEGRY.	PROUST.
BRANCA.	DUVAL.	LEGUEU.	RENON.
BEZANÇON.	FAURE.	LEPAGE.	RICHAUD
BRINDEAU.	GOSSET.	MACAIGNE.	RIEFFEL, Chef des travaux anatomiques
BROCA (André).	GOUGET.	MAILLARD.	TEISSIER.
CARNOT.	GUIART.	MARION.	THIROLOIX.
CLAUDE.	JEANSELME.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
CUNÉO.	LABBE.	MERY.	WALLICH.
DEMELIN.	LANGLOIS.	MORESTIN.	

Par délibération, en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MON FRÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES PROFESSEURS ET MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Pendant les deux premières années de notre stage hospitalier, son enseignement d'une clarté remarquable et d'une logique rigoureuse, nous aida à surmonter les difficultés du début des études médicales et nous montra tout l'intérêt de la clinique, série de problèmes toujours complexes et souvent nouveaux, que nous devons résoudre par une application méthodique des données scientifiques acquises chaque jour.

Nous tenons aussi à remercier M. le docteur HERSCHER qui s'est mis si aimablement à notre disposition pour nous guider dans ce travail.

INTRODUCTION

I

La notion de l'ictère pathologique remonte à l'origine de la médecine. Hippocrate en fait souvent mention dans ses écrits, et tous les écrivains, soit grecs, soit latins, soit arabes, ont connu et discuté la jaunisse. Nous n'en voulons citer comme preuve que les nombreuses dénominations sous lesquelles les anciens désignaient cette maladie.

Le nom grec ἴκτερος dériverait, suivant les uns, d'ἰκτίς, espèce de belette dont les yeux sont jaunes ou couleur d'or ; suivant les autres, de ἴκτερος, oiseau que nous appelons loriot, dont le plumage est d'un vert tirant sur le jaune. Dans les ouvrages de Pline, on peut lire que cet oiseau avait la faculté de guérir les ictériques qui le regardaient, mais aux dépens de sa vie, car aussitôt il tombait mort.

L'ictère ou jaunisse a encore reçu des Latins divers autres noms. La dénomination de *morbus regius* lui

fut donnée par Arétée et employée par Celse. Cette désignation lui viendrait de ce que cette maladie, reconnaissant souvent comme cause, les tourments, les inquiétudes et toutes les affections pénibles, doive fréquemment atteindre ceux qui sont appelés à gouverner les empires. D'autres, au contraire, ne considérant que les plaisirs, surtout la table somptueuse des rois, soutiennent qu'on la nommait *morbus regius* parce que les anciens regardaient les amusements et une vie splendide comme les moyens les plus puissants de remédier à cette maladie ou de la prévenir.

C'est peut-être à ce sujet que Quintus Serenus Sammonicus fit ce distique :

Regius est vero signatus nomine morbus
Molliter hic quoniam celsa curatur in aula

Enfin certains auteurs expliquent cette appellation par l'analogie existant entre la couleur de l'ictérique et celle de l'or, regardé autrefois comme le roi des métaux ; et encore parce qu'étant fort rebelle dans certains cas, la médecine est alors obligée de l'attaquer avec un grand appareil de moyens et de déployer contre cette maladie, selon les expressions de Galien, une sorte de toute-puissance royale.

Les noms de *morbus arcuatus* (Columelle) *vel arquatus* (Celse) viendraient de la courbure qu'affectent ceux qui sont atteints de jaunisse, lorsqu'ils souffrent du foie ; ou d'après d'autres auteurs d'une certaine ressemblance entre la teinte de la peau de certains ictéri-

ques et le vert oranger de l'arc-en-ciel, couleur appelée *arquatus*.

La désignation de *aurigo*, consacrée par Plaute, lui vient évidemment de la couleur de la peau comparable à celle de l'or.

Hippocrate emploie le terme de *ileus flavus*, *icteroïdes*, dans le cas probablement où la jaunisse tient à des calculs engagés dans les canaux biliaires et cause des douleurs semblables à celles qui existent dans l'*ileus*.

L'ictère fut appelé aussi *fellis suffusio*, *fellis obstrictio*, soit parce que l'on considérait le phénomène bien apparent de l'imprégnation des tissus de la peau par la bile, soit parce que l'observation anatomique des individus morts avec jaunisse découvrait souvent chez eux des obstacles à l'écoulement de la bile et une accumulation de ce fluide dans son réservoir plus ou moins distendu.

Enfin quelques auteurs, tels que Sauvage, comprirent sous le nom d'*ictéricies*, toutes les couleurs variées que la peau peut prendre par maladie : ictère blanc (chlorose), ictère rouge (erysipèle), ictère violet (maladie bleue), ictère noir et ictère jaune (simples variétés dans les nuances de l'ictère proprement dit.

II

Si la notion de l'ictère est très ancienne et si de nombreux auteurs l'ont connu, on n'avait guère étudié que les grands ictères avec cholurie, avant 1897.

L'ictère restait caractérisé par deux faits essentiels : 1° L'imprégnation jaunâtre des téguments. 2° L'élimination de pigments biliaires par les urines; et si l'on reconnaissait que ces deux symptômes dépendaient d'une cholémie plus ou moins intense, on ne la recherchait cependant pas à l'habitude. Le professeur Hayem (1), néanmoins, avait, dès 1889, insisté spécialement sur la nécessité d'effectuer la recherche des pigments biliaires à la fois dans le sérum et dans l'urine, un ictère ne pouvant être déterminé que par ces deux éléments. Mais l'examen du sérum ne s'était pas généralisé, et c'est surtout dans ces dernières années, sous l'impulsion du professeur Gilbert que cette recherche faite systématiquement amena des constatations d'une importance capitale.

C'est en 1897 pour la première fois que, simultanément M. Hayem d'une part, (Soc. méd. hôp.,) Paris, 14 mai 1897), MM. Gilbert et Fournier d'autre part, publièrent des observations d'ictère sans pigments biliaires dans l'urine. MM. Gilbert et Fournier, en étudiant en détail ces cas particuliers proposèrent de les désigner sous le nom d'*ictères acholuriques*. (Gilbert et Fournier. *Traité pathol. générale*. Bouchard. Art. Sang). Mais ces faits étaient considérés comme assez rares, et les observations rapportées ensuite par M.Hayem (2), MM. Gilbert et Castaigne (3), MM. Mer-

(1) *Hayem*, Du sang et de ses altérations pathologiques, 1889.

(2) *Hayem*, Présentation de 4 cas nouveaux d'ictères sans pigments biliains dans l'urine, Soc. méd. hop., 24 mars 1899.

(3) Note sur l'ictère acholurique, Soc. biol. 1899.

klen et Janot (1), M. Borrel (2) etc., restaient en somme isolées, et l'on pensait pouvoir expliquer l'acholurie par l'imperméabilité rénale.

En 1900 cette question s'élargit, à la suite des recherches de MM. Gilbert et Lereboullet, qui établirent l'existence d'un état pathologique extrêmement commun, qu'ils nommèrent *ictère acholurique simple*, dans lequel l'imprégnation jaunâtre des téguments est associée à une cholémie notable sans s'accompagner habituellement de cholémie ; syndrome familial et héréditaire, entraînant des symptômes secondaires multiples et représentant plutôt un tempérament qu'une maladie. Dans l'étude de cet ictère, ces auteurs reconnurent bientôt que la teinte jaune des téguments pouvait faire défaut, aussi lui donnèrent-ils le terme plus exact de *cholémie simple familiale*. En outre ils montrèrent ses relations avec diverses affections biliaires (ictères chroniques simples, souvent aussi acholuriques, cirrhoses biliaires splénomégalies métaictériques, etc.) qui constituent avec lui un groupe naturel de faits, la famille biliaire.

Poursuivant leurs recherches sur l'examen du sérum dans les affections les plus diverses, M. Gilbert et ses élèves constatent que la cholémie apparaît à l'état passager ou permanent dans des conditions pathologiques multiples.

(1) *Merklen* et *Janot*, Présentation d'un cas d'ictère acholurique, Soc. méd. hôp., Paris 1900.

(2) *Borrel*, Les ictères acholuriques, th. doc., Paris 1899.

De 1901 à 1904 MM. Gilbert et Herscher (1) montrent combien souvent dans la pneumonie et les maladies aiguës, dans les cardiopathies, dans la néphrite interstitielle (2) etc., se rencontre la cholémie, entraînant ou non un syndrome cutané et urinaire marqué. Ils établissent, en outre donnée capitale, combien souvent l'urobilinurie se substitue à la cholémie, lorsque la cholémie reste modérée et prouvent qu'elle est au même titre que la cholurie révélatrice de la cholémie ; l'urobiline n'étant qu'un produit de réduction et d'hydratation de la bilirubine, élaboré au niveau du rein.

Ayant ainsi démontré l'extrême fréquence de la cholémie dans les états pathologiques les plus divers, M. Gilbert et ses élèves étaient naturellement conduits à admettre l'hypothèse d'une cholémie physiologique, dont la cholémie pathologique ne serait que l'exagération.

En effet, les variations de la cholémie à l'état pathologique amenaient souvent des difficultés pour apprécier la limite de séparation entre un sérum normal et un sérum bilieux, car si ce dernier est fortement coloré et donne une réaction de Gmelin bien nette dans la cholémie accusée, il est des cas légers où l'on ne peut se prononcer aussi aisément soit que la teinte du sérum, variable d'ailleurs à l'état normal suivant les in-

(1) *Gilbert, Lereboullet* et *Herscher,* Degré de fréquence de la cholémie chez l'homme, Soc. biol. 22 juin 1901.

(2) *Gilbert* et *Herscher,* Surcoloration du sérum dans la néphrite intestitielle, Soc. biol. 12 avril 1901.

dividus, apparaisse à peu près équivalente à celle d'un sérum normal, soit que la réaction de Gmelin elle-même ne donne que des résultats difficiles à interpréter. Aussi cette incertitude devait naturellement faire supposer que cette limite était arbitraire et qu'il fallait s'en prendre à l'insuffisance de nos moyens d'investigation ou en d'autres termes que la coloration du sérum normal devrait être en rapport avec une cholémie légère, que des analyses chimiques plus précises permettraient peut-être de reconnaître et d'apprécier.

C'est ce que les travaux multiples de MM. Gilbert, Herscher et Posternak ont démontré (1). Grâce à la technique élaborée par ces auteurs, qui purent ainsi établir, d'une part, que la matière colorante du sérum est bien la bilirubine d'autre part, qu'on peut la doser par la chol mimétrie, la cholémie physiologique fut démontrée par un ensemble de preuves et étudiée dans ses détails.

Cette nouvelle donnée permit ensuite une classification plus juste des ictères, en même temps qu'elle précisait leur mécanisme.

III

Malgré les recherches de Hammarsten, qui reconnut la bilirubine dans le sérum normal de cheval, et put l'extraire à l'état cristallisé dix-huit fois sur vingt

(1) *Presse médicale,* Cholémie physiologique, *Gilbert* et *Herscher*, 31 mars et 4 avril 1906.

cas ; cette notion de cholémie physiologique est pour ainsi dire toute nouvelle, car cet auteur n'a considéré ce fait que comme un cas particulier au cheval, sans autre intérêt.

De plus cette observation était restée isolée du moins à notre connaissance.

Au contraire, pour M. Gilbert et ses élèves, cette découverte de la bilirubinémie normale chez l'homme confirmait une hypothèse d'une portée générale, qui prit encore plus d'importance quand les recherches montrèrent aussi son existence dans l'espèce animale.

Cette étude fera l'objet de la thèse que nous nous proposons de développer, en rapportant les expériences de MM. Gilbert et Herscher, sous l'inspiration de qui nous avons fait ce travail. Nous la diviserons en deux parties, en démontrant :

1° Les preuves de l'existence de la cholémie physiologique chez l'homme et certains animaux.

2° Le degré et les variations de cette cholémie aux différents âges de la vie, dans les deux sexes.

PREMIÈRE PARTIE

CHOLÉMIE PHYSIOLOGIQUE

PREUVES DE SON EXISTENCE

Dans cette première partie nous donnerons les preuves de l'existence de la cholémie physiologique. Pour cela nous établirons d'après les travaux de MM. Gilbert, Hersher et Posternakque.

1° Le sérum normal est légèrement coloré en jaune ; à ce propos nous exposerons et réfuterons l'objection de M. Darembey.

2° La teinte du sérum ne peut être attribuée aux différentes substances tinctoriales admises par divers auteurs : hémoglobine, urobiline, et principalement luteine.

3° La coloration du sérum est attribuable à la bilirubine et ne peut l'être qu'à la bilirubine.

4° Cette cholémie est le substratum de l'*ictère acholurique physiologique*, état normal caractérisé par l'adjonction à la bilirubinémie, d'une teinte légèrement jaune des téguments avec élimination de chromogène de l'urobiline par les urines.

5° Il existe aussi une cholémie physiologique chez divers animaux.

CHAPITRE PREMIER

Coloration normale du sérum.

L'hypothèse de cholémie légère à l'état normal, supposait à priori pour être admissible l'existence constante dans le sérum d'une coloration jaunâtre, que la présence de pigment biliaire ne pouvait manquer de produire. Or les multiples examens de sérum pratiqués chez l'homme sain et chez les animaux ne permettaient pas de douter de la teinte légèrement jaune de ce liquide. Tous les auteurs paraissent d'accord à ce sujet ; seul M. Daremberg n'admet pas cette coloration ainsi que nous l'exposerons plus loin.

Si le sérum normal est toujours coloré, il n'en est pas moins vrai que l'intensité de sa teinte peut varier sensiblement. En dehors des cas pathologiques où ces variations sont bien connues : hypochromie dans les anémies, la chlorose, dans les maladies consomptives et cachectisantes : cancer et en particulier tuberculose ; hyperchromie dans les différents ictères, la néphrite interstitielle, les cardiopathies, les affections aiguës

(pneumonie, rhumatisme articulaire aigu, fièvre typhoïde, etc.) la coloration normale diffère suivant les individus et suivant les races principalement. Ainsi les Orientaux ont d'une manière générale le sérum plus teinté que les Occidentaux ; et il est vraisemblable d'admettre une certaine relation entre la coloration plus accusée de ce liquide et celle plus marquée de leur peau.

Peut-être le sérum aussi comme l'urine est-il plus foncé en été qu'en hiver par deshydratation de la masse sanguine, simple hypothèse qu'il faudrait vérifier ; la numération des globules sanguins donnerait alors une hyperglobulie par concentration.

Cette coloration jaunâtre, variable mais réelle, fut cependant critiquée par M. G. Daremberg (1).

« Le sérum bien recueilli, dit cet auteur, n'est pas teinté. Si l'on a soin de le centrifuger pendant une heure, on obtient un sérum aussi *incolore que l'eau pure*....

Les expériences faites au laboratoire municipal de la ville de Paris, nous ont démontré que les sérums de bœuf, de cheval, de chien, de lapin ne devaient leur apparence de coloration qu'à de rares globules sanguins flottant au milieu du liquide. Or d'après sa définition même le sérum normal doit être privé de tout globule. Pour l'obtenir il faut le débarrasser par la centrifugation de tout corps en suspension.

(1) *Daremberg*, La coloration du sérum sanguin normal, Soc. biol. 7 décembre 1901.

Le sérum est un liquide, sa coloration ne peut être due à un corps flottant. La coloration d'une solution de fuchsine ou d'alisarine n'est nullement modifiée par la centrifugation ; la substance qui colore le sérum frais normal n'est pas dissoute, elle fait partie d'une impureté. On ne peut pas dire que le sérum frais est coloré, on peut seulement dire que le sérum non purifié, le sérum brut présente l'apparence d'une coloration. »

A la suite de cette objection, MM. Gilbert et Herscher reprirent ces expériences, sur divers sérums d'homme et d'animaux et centrifugèrent ces sérums pendant une heure et plus. Or jamais ils n'observèrent de décoloration. S'il est vrai que chez certains animaux comme le chien, le lapin, le cobaye, le sérum est faiblement teinté, on peut cependant voir que sous forte épaisseur il apparaît jaune. Dans les mêmes conditions on peut se rendre compte que les sérums hypoteintés ou même presque décolorés des cachectiques, des anémiques, des tuberculeux est en réalité jaune quand on les examine dans des récipients de calibre assez considérable.

En tout cas, chez l'homme sain, cette nuance est nettement apparente dans des tubes d'un centimètre de diamètre.

CHAPITRE II

La teinte du sérum n'est pas attribuable aux substances colorantes telles que la luteine, l'hémoglobine, etc.

Si la coloration du sérum n'était guère controversée, il n'en était pas de même de la nature chimique de la substance colorante.

La plupart des auteurs admettaient avec Thudichum la présence d'un pigment désigné sous le nom de lipo chrome ou de luteine identifié avec celui que l'on retrouve dans divers tissus animaux et végétaux notamment dans la graisse et le jaune d'œuf.

MM. Gilbert et Herscher, sans vouloir rien préjuger de sa nature, avaient dénommé la substance colorante du sérum, *sérochrome* (1), expression permettant un langage clair, en attendant que des analyses ultérieures établissent ses caractères chimiques.

Le professeur Hayem considérait que l'hémoglobine

(1) *Gilbert et Herscher*, Diminution de coloration du sérum. Soc. biol., 23 novembre 1901.

pouvait jouer un certain rôle dans cette coloration. « En réalité, dit cet auteur, le sérum que l'on obtient dans la pratique contient toujours une petite quantité d'hémoglobine dissoute, dont il faut tenir compte dans l'estimation de sa coloration ; cette quantité est très faible, mais quel que soit le soin avec lequel le sérum est préparé, on aperçoit toujours de l'hémoglobine au spectroscope : peut-être cette hémoglobine est-elle un constituant normal du plasme sanguin. »

Cette coloration, présentant souvent une légère fluorescence verte, pouvait être attribuée à une certaine proportion d'urobiline. « En effet, si l'urobiline en petite quantité n'accentue pas la coloration du sérum, font observer MM. Hayem et Lenoble (1), en revanche particulière, car la nature de cette substance n'est nullement déterminée à l'heure actuelle.

Trouvée dans le corps jaune de l'ovaire et dans divers tissus végétaux et animaux par Thudichum, cette substance cristallisable est soluble dans l'éther, l'alcool, le chloroforme. Elle donne par l'acide nitrique une coloration bleue fugace et diffère des matières colorantes biliaires, en ce qu'elle est insoluble dans les solutions alcalines. Son spectre d'absorption est caractérisé par deux bandes, la première dans le vert bleu entre les raies B et F, de Frauenhofer, la seconde dans le bleu entre F et G. Quand la solution est assez foncée, la luteine produit un effacement de la partie

(1) *Lenoble*, Caractère seméologique du caillot et du sérum, th. doct. Paris 1898.

droite du spectre, identique à celui que donnent les pigments biliaires, comme toute matière colorante rouge ou jaune. Si ce pigment a pu être isolé à l'état cristallisé en partant des corps jaunes de l'ovaire et de quelques produits végétaux (carotine d'Arnaud), Thudichum avoue lui-même que son extraction du sérum est très difficile, sinon impossible, à cause de sa grande affinité pour l'albumine. Aussi, semble-t-il que cet auteur n'a conclu, au sujet de la matière colorante du sérum, qu'en se fondant sur des analogies.

Depuis, les recherches de Maly, Krukenberg, Mac Munn, Halliburton, qui reprirent la question, n'ont donné que des résultats contradictoires. Tous ces auteurs, cependant, dans l'étude des sérums d'animaux divers, ont décrit des bandes d'absorption propres à la luteine.

Reprenant ces expériences, MM. Gilbert, Herscher et Posternak constatèrent d'abord que la luteine donnait un spectre d'absorption assez facile à observer : liquide *incolore*, dissolution de chromogène dans le chloroforme, ne présentant pas de bande d'absorption. Mais si l'on vient à l'oxyder par de l'acide nitrique, par exemple, il prend une teinte rouge, parfois très intense en même temps qu'apparaît, très accusée, la bande caractéristique de l'urobiline entre les raies B et F de Frauenhofer.

Si l'urobiline possède un pouvoir colorant, elle ne peut cependant jouer de rôle dans la teinte du sérum, car il faudrait qu'elle y fut contenue en quantité notable et ainsi que l'ont prouvé MM. Gilbert et Hers-

cher (1) l'urobilinémie est tout à fait exceptionnelle. Ces auteurs, en effet, examinant des sérums pathologiques, dans des cas d'urobilinurie intense, ne purent y reconnaître, à quelques exceptions près, la présence d'urobiline.

Et cependant le procédé de Riva (alcool amylique et chlorure de zinc ammoniacal) leur avait permis de déterminer l'urobiline, dans des dilutions artificielles extrêmement étendues d'urobiline dans le sérum, alors que le spectroscope ne donnait plus que des résultats négatifs. Si le sérum ne contient pas d'urobiline dans les cas d'urobilinurie intense, à plus forte raison n'en renferme-t-il pas à l'état normal où il n'y a pas d'urobiline proprement dite et où l'on ne trouve dans l'urine que du chromogène de l'urobiline. D'ailleurs pour obtenir une coloration égale à celle qu'on voudrait lui attribuer, il faudrait une forte proportion d'urobiline qui ne pourrait passer inaperçue.

Quant à la luteine à laquelle l'opinion la plus généralement admise attribue la coloration du sérum normal, MM. Gilbert et Herscher en firent une étude toute elle donne une teinte jaune ambrée et nettement fluorescente quand elle s'y trouve en forte proportion, associée à quelques pigments biliaires. C'est ainsi, ajoutent-ils, « que chez tous les sujets présentant de l'urobilinurie, on trouve dans le sérum une coloration

(1) L'urobilinurie, origine rénale de l'urobiline, *Gilbert* et *Herscher*, *Presse Médicale*, 3 septembre 1902, Soc. biol., juin 1902 ; *Herscher*, même sujet, th. doctorat, Paris 1902.

jaunâtre plus ou moins intense, due à la présence de l'urobiline, reconnaissable par la réaction spectroscopique ».

Enfin MM. Gilbert, Herscher et Posternak, se fondant sur toute une série d'observations expérimentales, furent les premiers à supposer que cette coloration pouvait être due à la bilirubine. Mais auparavant ils reprirent les recherches des différents auteurs sur cette question, afin de l'élucider complètement et de déterminer le rôle exact des substances colorantes incriminées, luteine, hémoglobine, urobiline.

L'hémoglobine put d'abord être facilement mise hors de cause ; il suffisait de contrôler si elle existait toujours dans le sérum. Cette substance communique bien, en effet, au sérum mal recueilli, une teinte rouge, si elle est abondante, jaune si elle est en faible quantité ; mais l'examen spectroscopique montre alors les deux bandes de l'oxyhémoglobine. Mais dans un sérum correctement récolté on n'observe pas ces deux bandes ; l'hémoglobine n'est donc qu'une impureté, mais ne fait pas partie intégrante du sérum.

L'urobiline ne pouvait être non plus la matière tinctoriale du sérum malgré son pouvoir colorant réel assez facile à mettre en évidence ; pour se rendre compte de ce pouvoir colorant il suffit, en effet, de traiter une urine riche en chromogène de l'urobiline par du chloroforme. Après agitation et décantation nous obtenons un chez le pigeon et le canard dont le sérum renferme de la luteine, on voit au spectroscope deux bandes carac-

téristiques. Mais chez l'homme ils ne purent jamais les observer.

Pour être plus précis, ils établirent une comparaison entre les différents spectres que donnaient des sérums ramenés à une même teinte par dilution avec du sérum artificiel (1).

Ils prirent donc des sérums d'homme, de cheval qui ne renferment pas de luteine, des sérums de pigeon, de poule et de canard, qui en contiennent, les étendirent de sérum artificiel de façon à obtenir pour chacun d'eux une teinte égale à celle d'une solution de bilirubine à 1/34.000 (chiffre très voisin du taux physiologique chez l'homme).

Examinées au spectroscope sous une épaisseur de 1 centimètre, ces solutions donnèrent les résultats suivants :

1° Les sérums d'homme et de cheval présentaient seulement un obscurcissement de la partie droite du spectre, absolument analogue à celui de la solution de bilirubine ; mais pas de bandes d'absorption.

2° Les sérums des gallinacés montraient, sur le même fond obscur de la partie droite, deux bandes plus foncées de 126 à 135 et de 148 à 160 (la raie du Na correspondant à 90 et celle du Li à 68,5).

La présence de l'obscurcissement de la partie droite du spectre gênait l appréciation exacte des résultats. Aussi l'expérience fut recommencée en étendant chaque sérum ainsi que la solution de bilirubine d'un volume

(1) Voir la formule, p. 32.

de sérum artificiel. Dans ces conditions, l'effacement de la partie droite du spectre était atténué et les bandes foncées, quoique plus faibles, se distinguaient mieux qu'auparavant ; or, ces bandes visibles dans le sérum des oiseaux ne purent être observées chez l'homme et le cheval, pas plus que dans la solution de bilirubine.

La conclusion s'imposait d'elle-même. Puisque la luteine présente un spectre bien déterminé, à bandes facilement visibles même lorsqu'elle n'existe qu'en quantité inférieure à celle que nécessiterait la coloration d'un sérum humain normal, et puisque ce spectre ne peut s'observer chez l'homme, on peut affirmer que la luteine n'est pas la matière colorante du sérum de l'homme sain.

CHAPITRE III

La matière colorante du sérum n'est autre que la bilirubine.

Après avoir reconnu par les expériences précédentes que la matière colorante du sérum n'était ni la luteine, ni l'hémoglobine, ni l'urobiline, MM. Gilbert, Herscher et Posternack recherchèrent alors, conformément à leur hypothèse, s'il s'agissait de bilirubine. Hammarsten avait déjà démontré que cette substance faisait partie intégrante du sérum de cheval, mais ce fait était resté isolé. De plus, dans les ictères on savait que la bilirubine, pigment de la bile normale, donnait au sérum une teinte jaune d'or, à reflets verdâtres, dont l'intensité était en rapport avec ce pigment. La réaction de Gmelin appliquée au sérum permettait alors de déterminer la bilirubine, quand elle y était assez abondante, comme le cas se présente dans tout ictère pathologique accusé. Voyons donc comment se passait cette réaction dans un sérum nettement bilieux, et la manière de procéder.

On introduit au fond d'une petite éprouvette de un demi-centimètre de diamètre un peu d'acide nitrique

nitreux (acide nitrique exposé à l'air depuis un certain temps ou acide nitrique dans lequel on a placé un petit morceau de fer, un clou par exemple) ou de réactif nitrique nitreux (1) composé suivant la formule de MM. Gilbert, Herscher et Posternak.

Puis avec une pipette on dépose à la surface du réactif sans l'agiter quelques gouttes de sérum.

L'albumine du sérum se coagule à la limite de séparation.

A mesure que l'acide nitrique monte par diffusion, le caillot s'élève et s'accroît jusqu'à ce qu'en une demi-heure à une heure le sérum soit pris en masse. La réaction de Gmelin apparaît après deux à dix minutes.

Cette réaction basée sur l'action oxydante de l'acide nitrique est caractérisée par une succession d'anneaux colorés constitués par la formation de produits d'oxydation successifs.

Bilirubine.....	jaune rouge
Biliverdine.....	vert
Bilicyanine ou cholecyanine...	bleu violet
Bilipurpurine.....	rouge
Choleletine.....	jaune

Le caillot d'abord blanc jaunit bientôt à sa partie inférieure au contact de l'acide ; au dessus de la partie

(1) Acide nitrique pur à 36° 200 c³.
Eau distillée 100
Nitrite de sodium ..... 0 gr. 06.

jaune se dessine un petit anneau bleu ,puis violet, et enfin vert.

Dans les cas où il y a beaucoup de bilirubine on peut ainsi arriver à distinguer de bas en haut les colorations violette, bleue, verte caractéristiques. A mesure que l'acide nitrique diffuse dans le caillot, les anneaux colorés s'élèvent et finalement atteignent la partie supérieure du caillot pour disparaître.

Si le sérum ne contient pas de bilirubine la teinte jaune seule du coagulum albumineux apparaît (réaction xanthroprotéique). Cette réaction de Gmelin donne donc des résultats bien nets, quand il s'agit d'un sérum fortement bilieux.

Mais si nous traitons par ce même réactif nitrique nitreux, un sérum normal ou un sérum moyennement hypercoloré dans un tube de 1 centimètre de diamètre il se produit une réaction différente. En effet, à la base du caillot se dessine peu à peu un liseré bleu léger sans trace d'autres anneaux colorés, ainsi que l'avait observé le professeur Hayem, d'où le nom de réaction de Hayem proposé par MM. Gilbert, Herscher et Posternak pour désigner cette nouvelle réaction.

Quelle était la signification de cet anneau bleu ? Ces derniers auteurs cherchèrent à résoudre cette question et purent établir qu'il s'agissait de bilirubine. Ils démontrèrent d'abord que cet anneau bleu pouvait être produit par la bilirubine (1).

(1) *Gilbert*, *Herscher* et *Posternak*, Réaction de Gmelin dans les milieux albumineux, Soc. biol., 2 mai 1903.

Pour cela ils firent les expériences suivantes: ils distribuèrent dans une série de tubes de même calibre, 1 centimètre de dilution de sérum bilieux avec du sérum artificiel, réalisant toute une gamme de teintes allant d'une coloration fortement foncée à une coloration presque nulle. L'acide nitrique ajouté à chacun de ces tubes donna des résultats différents suivant la concentration de la teinte. En effet, les premiers échantillons fortement colorés montrèrent toute la série des anneaux décrits par Gmelin et Frerichs et considérés par eux comme caractéristiques de la bilirubine. Mais au fur et à mesure que la teinte diminue d'intensité; on voit successivement disparaître les anneaux violet et rose puis l'anneau vert, enfin on ne perçoit plus qu'un *liseré bleu*, dernier phénomène apparent (réaction de Hayem), ce liseré finit à son tour par disparaître quand la dilution est très accusée.

En opérant inversement sur des solutions de plus en plus fortes de bilirubine dans du sérum artificiel, on voit à une certaine concentration (correspondant à 1 de bilirubine pour 40.000 de sérum) apparaître l'anneau bleu (réaction limite) puis le liseré présente un reflet verdâtre, enfin les anneaux rose et violet deviennent perceptibles. La bilirubine donnait donc un anneau bleu par l'acide nitrique, mais d'autres substances étaient peut-être susceptibles de le produire également.

Gilbert, *Herscher* et *Posternak*, Signification de l'anneau bleu produit par le réactif de Gmelin dans certains sérums (réaction de Hayem), Soc. biol., 9 mai 1903.

MM. Gilbert, Herscher et Posternak, après avoir démontré d'une part, que la bilirubine pouvait produire ce liseré bleu, prouvèrent d'autre part, que cet anneau bleu ne pouvait être produit que par la bilimbine.

On pourait *a priori* se demander si l'albumine, l'hémoglobine, l'indican et la luteine ne jouaient aucun rôle dans sa production.

L'albumine ne pouvait intervenir dans cette réaction. En effet, des sérums très faiblement teintés ne donnent pas d'anneau bleu par l'acide nitrique. De plus le sérum artificiel utilisé dans ces expériences, renfermant autant d'albumine que le sérum normal, n'eut jamais d'action sur la formation du liseré en question.

Bien que la présence d'indican ne soit pas généralement admise dans le sérum, il était nécessaire, étant donnée la réaction nitrique bleu vert de cette substance, de voir son rôle possible dans la production de l'anneau bleu. Or, en diluant du sérum artificiel avec de l'urine renfermant de l'indican, le réactif de Gmelin ajouté à ce liquide produisait une teinte rose diffuse ou rouge sale, mais jamais bleue.

L'hémoglobine qui pourrait se trouver dissoute en faible quantité dans le sérum n'agit pas davantage sur le liseré bleu, car des solutions d'hémoglobine de concentration différente en milieu albumineux, ne donne jamais par l'acide nitrique, la moindre trace d'anneau bleu.

La luteine, qui chez l'homme n'existe pas, comme nous l'avons prouvé précédemment, ne pourrait pas intervenir dans la réaction de Hayem.

En effet, d'une part, le liseré bleu se produit chez l'homme où la luteine n'existe pas, et ne se produit pas toujours avec le sérum des gallinacés, malgré une quantité notable de luteine, relevée par l'examen spectroscopique.

D'autre part, remarquons le fait suivant : Dès que la teinte du sérum humain s'accroit, la réaction de Hayem devient plus intense ; si elle diminue, l'anneau bleu produit par l'acide nitrique s'atténue et finit même par disparaître dans un tube de 1 centimètre. Mais si on pratique la réaction sous plus forte épaisseur, le liseré bleu réapparaît et même en faisant agir l'acide nitrique sur le sérum dans un verre à expériences on voit se manifester et persister longuement la série des anneaux vert, bleu, violet, jaune, rose ; la réaction de Gmelin a remplacé celle de Hayem. Il y a ainsi un parallélisme évident entre l'intensité de la teinte du sérum et celle de la réaction nitrique, parallélisme qui manque quand dans le sérum existe une autre matière colorante que la bilirubine. Il en est ainsi chez les oiseaux dont le sang renferme, ainsi que nous l'avons déjà dit, de la luteine. Le sérum du canard par exemple est beaucoup plus coloré que celui de la poule et pourtant ces deux liquides contiennent une quantité sensiblement égale de bilirubine : 1/24.000 le premier, 1/20.000 le second ; leur réaction nitrique est presque équivalente. Le sérum du pigeon est beaucoup moins jaune que celui du canard et pourtant sa teneur en bilirubine est bien plus forte 1 /11.450, la réaction nitrique est beaucoup plus accusée dans le premier que dans le second.

Ces faits nettement établis par une série d'expériences permirent à MM. Gilbert et Herscher et Posternak d'admettre : que la matière colorante du sérum normal est la biliurbine, et ne peut être que de la biliurbine.

Or, en 1904, Zoja (1) fit la critique de ces conclusions, et objecta que dans le sérum et dans les épanchements séreux humains (ascite, pleurésie) on ne trouve que de la luteine et non de la biliurbine.

Il fondait ces observations sur deux réactions nouvelles et sur l'examen spectroscopique, qu'il décrit ainsi :

« Si l'on ajoute, dit cet auteur, de l'alcool à une solution chloroformique de bilirubine ou du chloroforme à une solution alcoolique de luteine, puis de l'acide chlorhydrique pour précipiter le chloroforme du mélange, et si l'on fait alors arriver quelques gouttes d'acide nitrique à la séparation des deux liquides, on voit se produire une réaction différente suivant qu'on opère sur de la bilirubine ou sur de la luteine.

S'il s'agit de bilirubine, la succession des couleurs caractéristiques de la réaction de Gmelin (vert, bleu, violet, rose, jaune) arrive rapidement dans l'alcool et d'une manière beaucoup plus lente dans le chloroforme.

S'il s'agit au contraire, de luteine, l'alcool se décolore rapidement et, dans le chloroforme, se manifeste

(1) *Estratto del Rendi Conti della Rivist lomb. di. sc. e Lett.* 1904, série 2, vol. XXXVII.

une coloration verdâtre ou vert épinard brillante, à laquelle succède vite une couleur outre mer et bleue, qui persiste longtemps ; puis le liquide se décolore, en conservant jusqu'à la fin une teinte bleu gris. »

MM. Gilbert, Herscher et Posternak reprirent alors l'étude des réactions indiquées par Zoja et firent les constatations suivantes (1) :

« La réaction attribuée par cet auteur à la bilirubine appartient bien à cette substance, à condition qu'on agisse sur des solutions concentrées : il faut en effet pour qu'elle se produise, que leur teneur en bilirubine soit au moins de 1 pour 15.000 de chloroforme.

Celle qu'il assigne à la luteine n'est pas produite par elle et s'observe quand on traite des solutions peu riches en bilirubine (1/15.000 à 1/25.000 ou 1/30.000). Au dessous de ce chiffre, aucun phénomène coloré ne se produit si l'on opère suivant la technique de Zoja.

La réaction qui caractérise véritablement la luteine est toute différente. On voit apparaître dans le chloroforme une teinte vert émeraude qui persiste de cinq minutes à plusieurs heures, suivant la quantité d'acide nitrique et la concentration ; puis le vert disparaît, faisant place à une coloration feuille morte. Au bout de quelques heures, on note un retour à la coloration jaune primitive, atténuée il est vrai. Ces phénomènes ne s'observent d'ailleurs que dans des solutions très concentrées de luteine.

Ces données acquises, nous avons pratiqué les

(1) Société de biologie 1905, 11 février.

réactions sur des extraits de matière colorante du sérum humain que par une technique spéciale, nous avions concentrés de dix à cent fois, et aussi sur des liquides ascitiques et pleurétiques, pour ainsi dire incolores sous faible épaisseur. Jamais malgré les examens les plus minutieux, nous n'avons observé dans nos solutions chloroformiques les bandes de luteine décrites et figurées par Zoja ni, soit dit en passant, celle de l'urobiline. Toujours quand la concentration était suffisante, la réaction de Gmelin classique et celle décrite par Zoja pour la bilirubine ont été positives et les recherches de cet auteur, loin d'infirmer nos conclusions précédentes, nous ont permis de donner une preuve nouvelle que *la matière colorante du sérum humain est la bilirubine.* »

CHAPITRE IV

Ictère acholurique physiologique

La cholémie physiologique de l'homme, dont nous venons de donner la preuve, est le substratum de ce que MM. Gilbert et Herscher ont dénommé : l'*ictère acholurique physiologique* : état normal caractérisé par l'adjonction à la bilirubinémie d'une teinte jaune de la peau et de la présence de chromogène de l'urobiline dans l'urine.

La coloration normale de la peau d'un individu bien portant, même de race blanche, est en effet jaunâtre. Il suffit de comparer avec la blancheur d'un drap ou d'une feuille de papier, les téguments les plus blancs que l'on puisse trouver, pour voir une différence nettement sensible, et malgré le rôle que d'autres substances pigmentaires peuvent jouer dans une coloration cutanée, il est vraisemblable qu'une grande part doive être attribuée à la bilirubine. Il faut, en effet, se rappeler la teinte jaune intense de certains ictéri-

ques pour voir combien son pouvoir colorant est important.

Une autre conséquence de cette cholémie physiologique est la présence dans toute urine normale de chromogène de l'urobiline. On s'en rend compte par l'examen spectroscopique et mieux encore par l'analyse chimique.

A l'examen spectroscopique, le chromogène lui-même incolore ou presque, ne présente pas de bande d'absorption; mais si nous ajoutons un réactif oxydant, tel que l'acide acétique, l'eau iodo-iodurée ou l'acide nitrique, alors apparaît la bande caractéristique de l'urobiline qui n'existait pas primitivement dans l'urine normale.

Le procédé chimique suivant permet plus aisément de le reconnaître; l'urine riche en chromogène est traitée par le chloroforme, après agitation et décantation ce dernier liquide est incolore et ne présente pas de bandes d'absorption au spectroscope. Mais si on l'oxyde par de l'acide nitrique, il devient d'une teinte rouge quelquefois très intense et à l'examen spectroscopique, la bande de l'urobiline se voit nettement.

Or le chromogène de l'urobiline n'est autre que le produit de réduction de l'urobiline, celle-ci elle-même dérivant de la bilirubine par réduction et hydratation au niveau du rein, d'après la théorie de l'origine rénale de l'urobiline de MM. Gilbert et Herscher (1).

(1) Origine rénale de l'urobiline, *Presse Médicale*, 3 septembre 1902, *Gilbert et Herscher*.

Herscher. même sujet, th. doctorat, Paris 1902.

« En effet, la transformation de la bilirubine en urobiline est le fait d'une réduction et d'une hydratation et l'ensemble de la réaction peut être représenté par la formule :

$$\underbrace{C^{32}H^{36}Az^4O^6}_{\text{bilirubine}} + H^2O + H^2 = \underbrace{C^{32}H^{40}Az^4O^7}_{\text{urobiline}}$$

Et l'expérimentation ainsi que la théorie concordent pour établir qu'il ne s'agit pas d'une simple hypothèse, que le rein possède bien un pouvoir réducteur et hydratant réservé seulement à sa partie noble, c'est-à-dire l'écorce. Une solution de bilirubine mélangée à des reins broyés de lapin ou de chien et placée à l'abri de la putréfaction donne, après 48 heures la réaction et le spectre de l'urobiline. »

Cette présence de chromogène de l'urobiline, dans l'urine normale, s'explique aisément par cette théorie : la cholémie physiologique étant faible, le rein n'ayant à agir que sur une petite quantité de pigment, pousse la réduction jusqu'au maximum, c'est-à-dire jusqu'au chromogène, et ainsi se trouve réalisé le troisième terme de l'ictère acholurique physiologique.

CHAPITRE V

Cholémie physiologique chez les animaux.

La cholémie physiologique n'est pas exclusive à l'homme car chez tous les animaux étudiés par MM. Gilbert et Herscher, son existence a été reconnue (1).

Très variable suivant les espèces animales, elle est quelquefois très marquée. Ainsi, chez le cheval, la cholémie était connue depuis longtemps, Hammarsten a pu extraire du sérum de cet animal des cristaux de bilirubine 17 fois sur 20 cas, et considérait les pigments biliaires comme une partie constituante du sérum. Si l'on effectue le dosage de la bilirubine par le procédé que nous indiquons dans la deuxième partie, on trouve en effet une proportion allant jusqu'à 1 de bilirubine pour 7950 de sérum.

Le bœuf a un sérum moins coloré, de même que le porc, cependant la teneur en bilirubine est encore im-

(1) *Gilbert* et *Herscher*, *Presse Médicale*, 31 mars et 4 avril 1906.

portante ; ainsi la cholémimétrie donne 1/13.000 pour le premier et 1/18.000 pour le second.

Chez le canard, la poule et le pigeon la teinte du sérum ne nous renseigne plus sur la proportion approximative de pigment biliaire qu'il pourrait contenir, car deux substances colorantes sont en présence ; la bilirubine et la luteine. La réaction nitrique seule peut nous renseigner, donnant quelquefois des résultats tout à fait inattendus

Ainsi le sérum de canard plus coloré que celui de la poule renferme cependant une proportion sensiblement équivalente, plus faible même, 1/24.000 canard, 1/20.000 poule.

Chez le pigeon, le sérum, moins jaune que chez le canard, est cependant plus riche en bilirubine : on y trouve 1/11.450.

Certains animaux présentent un sérum très faiblement teinté et par les procédés habituels dans un tube de 1 centimètre de diamètre, l'acide nitrique nitreux ne donne pas le liseré bleu caractéristique de la bilirubine. Il en est ainsi pour le chien, le lapin, le cobaye. Cependant la cholémie existe chez eux, bien que très faible ; on s'en rend compte facilement par le procédé suivant :

On additionne un de ces sérums et une même quantité de sérum artificiel d'une solution de bilirubine, jusqu'à production de l'anneau bleu. Or, l'on voit qu'il faut ajouter moins de pigment biliaire au premier qu'au second.

D'autre part si l'on emploie des récipients permet-

tant d'avoir une plus forte épaisseur de liquide, par exemple un verre à expérience, on peut, si l'on dispose d'une quantité suffisante de sérum, obtenir l'anneau bleu par l'acide nitrique, alors que dans un tube d'un centimètre de diamètre la réaction reste négative.

Ces expériences n'ayant pas été faites sur de nombreuses espèces animales, il est impossible, à l'heure actuelle, de dire si la cholémie se trouve dans toute la série animale. Mais tels qu'ils sont, ces faits sont très intéressants et pourront être l'objet de recherches complémentaires.

DEUXIÈME PARTIE

DEGRÉ ET VARIATIONS DE LA CHOLÉMIE PHYSIOLOGIQUE

Après avoir démontré dans la première partie l'existence de la cholémie physiologique, nous allons indiquer le degré de cette cholémie. A cet effet nous exposerons :

1° La méthode cholémimétrique employée pour le dosage de la bilirubine :

2° Le choix des sujets à prendre ;

3° Les résultats que cette méthode a donnés :

a) dans la vie extra-utérine ;

b) dans la vie intra-utérine.

Enfin nous établirons un rapprochement entre la cholémie de la vie extra-utérine et celle de la vie intra-utérine.

CHAPITRE PREMIER

Méthode cholémimétrique.

L'existence de la cholémie physiologique prouvée, MM. Gilbert, Herscher et Posternak cherchèrent à en déterminer le degré.

Les différents procédés de recherche des pigments biliaires (réaction de Gmelin, d'Erlich, d'Huppert) n'étaient que qualitatifs. Aussi ces auteurs pensèrent d'abord à recourir à la colorimétrie, étant donné que chez l'homme la bilirubine est la principale sinon la seule matière colorante du sérum recueilli correctement. Mais des difficultés se présentèrent avec des sérums légèrement laqués, c'est-à-dire renfermant un peu d'hémoglobine qui leur donnait une teinte jaunâtre ou rougeâtre suivant la quantité d'hémoglobine dissoute.

De même, si le sérum est opalescent, la coloration est diminuée et rappelle celle du lait ou mieux du petit lait.

Pour ces deux raisons cette méthode dut être abandonnée.

C'est alors qu'ils élaborèrent un autre procédé, basé sur l'observation suivante qu'ils avaient vérifiée souvent en employant un sérum artificiel de composition bien déterminée (1). Ce sérum artificiel additionné de bilirubine et traité dans un tube de 1 centimètre de diamètre par un acide nitrique nitreux de formule bien fixe (2) donnait l'anneau bleu de la réaction limite, quand la concentration correspondait à 1 de bilirubine pour 40.000 de sérum.

D'autre part si l'on dilue un sérum bilieux avec du sérum artificiel et si l'on fait agir dans les mêmes conditions que précédemment le réactif de Gmelin ; on voit un anneau bleu de moins en moins marqué et finissant par disparaître quand la dilution est suffisante. Au moment où l'anneau bleu représente la réaction limite on peut admettre que le sérum dilué renferme 1 de bilirubine pour 40.000 d'excipient.

Connaissant alors la proportion, dans le tube où s'est produite cette réaction limite, du sérum initial et du sérum artificiel, il est facile de calculer la quantité de bilirubine contenue dans le premier.

(1) Formule du sérum : blancs d'œufs additionnés d'un égal volume d'eau salée à 15 o/oo, puis battus en neige et laissés au repos. Après 24 heures le liquide qui se dépose est additionné de soude caustique dans la proportion de 5 o/oo.

(2) Acide nitrique pur à 36° 200 c³.
Eau distillée..... 100
Nitrate de soude..... 0 gr.06.

Tel est le principe de la cholémimétrie de MM. Gilbert, Herscher et Posternak (1).

Le principe nous étant connu, voyons comment on procède pour faire un dosage, d'après cette méthode.

D'abord le matériel nécessaire est très simple : il suffit d'avoir à sa disposition des tubes cylindriques à fond plat de 1 centimètre de diamètre, un support pour les recevoir, et trois pipettes, la première S N, graduée en vingtièmes de centimètre cube, pour le sérum naturel à doser ; la deuxième S A, divisée en quarts de centimètre cube pour le sérum artificiel, la troisième R N à extrémité effilée pour l'acide nitrique nitreux.

Comme réactifs l'on emploie l'acide nitrique nitreux dont nous avons donné la formule, et le sérum artificiel indiqué précédemment.

Ce matériel quoique simple a besoin de précision dans le calibre des tubes et la graduation des pipettes, aussi MM. Gilbert, Herscher et Posternak ont fait construire par M. Berlemont un cholemimètre qu'ils ont présenté à la société de biologie (2).

Des tubes rigoureusement calibrés, des supports en verre, des pipettes dosées soigneusement, des agitateurs sont disposés dans une boîte rectangulaire dont la face antérieure se rabat pour mettre facilement tous ces objets à la disposition de l'opérateur. On a

(1) *Gilbert*, *Herscher* et *Posternak*, Soc. biol. 1903, 13 décembre ; 1904, 30 avril, *Stankewich*, thèse doct., Paris 1904.

(2) Soc. biol., 30 avril 1904.

ainsi sous un petit volume tous les instruments nécessaires pour le dosage.

La technique à employer est la suivante : après avoir fixé les tubes sur le support, on dépose dans chacun d'eux avec la pipette S A exactement 1/2 centimètre cube de sérum artificiel. On ajoute avec la pipette S N le sérum à doser, en ayant soin d'augmenter la quantité de sérum, d'une division par tube c'est-à-dire que dans le premier tube on mettra par exemple (une division) 1/20 de centimètre cube, dans le deuxième, deux divisions ou 2/20 de centimètre cube, etc... On agite avec un petit agitateur spécial et au moyen de la pipette R N on dépose environ 1/4 de centimètre cube de réactif nitrique au fond des tubes. On attend une demi-heure et l'on examine à la lumière duffuse chacun des tubes sous un angle de 45°.

Si le sérum à doser est peu coloré, la réaction est nulle dans les premiers tubes, est légère mais nette dans un des suivants, pour devenir plus intense dans les autres. Le tube où apparaît l'anneau bleu est celui qu'il faut prendre pour calculer la teneur en bilirubine. Or, d'après l'observation rapportée plus haut, ce tube renferme 1/40.000 de bilirubine ; il sera facile alors de faire le calcul au moyen de l'équation suivante :

$$x = \frac{10 + a}{a} \cdot \frac{1}{40000}$$

a étant le nombre de vingtièmes de centimètre cube du sérum à doser, x la teneur cherchée.

Si la coloration du sérum est faible, on peut pour éviter d'employer trop de tubes avant d'avoir la réaction limite, ajouter immédiatement plusieurs divisions de sérum naturel.

D'ailleurs, avec un peu d'habitude, on arrive à évaluer approximativement la proportion de sérum nécessaire pour ne pas avoir trop de tubes à manipuler.

Si la coloration du sérum est très marquée on peut : ou bien diluer préalablement ce sérum dans la proportion de 1/5 ou 1/10 par exemple, ou bien ajouter une division (1/20) de ce sérum à 1 ou 2 centimètres cubes de sérum artificiel.

CHAPITRE II

Choix des sujets.

Une grande difficulté de ces analyses était de trouver des individus bien portants, sans tare héréditaire ou acquise. Les nombreux examens de sérum pratiqués en clinique nous montrent, en effet, combien les maladies aiguës ou chroniques, en évolution ou guéries, ont d'influence sur la coloration du sérum.

Or, s'il était facile d'éliminer les sujets franchement malades, il n'en était pas de même pour certains individus d'apparence en bonne santé, mais d'antécédents douteux. En particulier, tout soupçon de tuberculose, même sans stigmate appréciable, devait éliminer un grand nombre de sujets, car cette maladie a quelquefois une influence décolorante très précoce sur le sérum.

De même, la cholémie simple familiale relativement fréquente, passant souvent inaperçue, si l'on ne recherche pas les antécédents, aurait compromis les résultats, en exagérant la cholémie.

Des maladies aiguës passagères, comme la pneumonie, l'angine, la fièvre typhoïde, peuvent, quoique guéries, avoir touché le foie et laisser survivre comme manifestation une cholémie plus accentuée qu'à l'état normal.

Aussi l'on choisit principalement des individus hospitalisés dans des services de chirurgie pour fractures, ou lésions accidentelles remontant déjà à un certain temps, qui ne pouvaient porter atteinte à la santé générale.

Pour les recherches de la cholémie intra-utérine, il fallait, en plus des considérations précédentes, éliminer toute femme dont la grossesse avait été troublée par des vomissements incoercibles, des attaques d'éclampsie, des accidents gravido-cardiaques, etc. L'état gravide, considéré normal, devait seul être admis.

CHAPITRE III

Cholémie dans la vie extra-utérine.

Le sang recueilli par piqûre de l'extrémité de la pulpe d'un doigt, et laissé au repos pendant 24 heures, donnait au bout de ce temps le sérum nécessaire à l'examen, que l'on isolait du caillot en aspirant avec une pipette.

Chez tous les sujets, hommes, femmes, enfants, cette prise de sang était faite à la même heure, à 10 heures du matin, pour éviter les variations dues à l'influence des repas comme nous le verrons un peu plus loin.

Le dosage effectué dans ces conditions donna les résultats suivants : (1)

	Rapport de la bilirubine au sérum.	Bilirubine par litre de sérum.
	—	—
Vieillards.		
Femme, 64 ans.....	1/36000	2cg17
— 60 —	1/40000	2 50
Homme, 60 —	1/28000	3 57
— 65 —	1/32400	3

(1) *Gilbert* et *Herscher*, *Presse Médicale*, 4 Avril 1906.

Adultes.

Femme,	40 ans	1/40000	2^{ctg}50
—	34 —	1/40000	2 50
—	30 —	1/38000	2 60
Homme,	39 —	1/30000	3 30
—	38 —	1/32000	3 10
—	35 —	1/36000	2 77

Adolescents.

Fille,	14 —	1/36000	2^{ctg}77
—	15 —	1/40000	2 50
Garçon,	17 —	1/36000	2 77

Enfants.

Fille,	6 ans	1/40000	2^{ctg}50
—	6 —	1/38000	2 63
—	5 —	1/40000	2 50
—	5 —	1/40000	2 50
Garçon,	6 —	1/36000	2 77

Tout jeunes enfants.

24 jours.....	1/40000	2^{ctg}50
16 —	1/38000	2 63
10 —	1/40500	2 60

En examinant ce tableau, on remarque que la quantité de bilirubine contenue dans le sérum normal est presque à la limite du dosage. Les chiffres, en effet, sont compris entre 1/28000 et 1/40000; la moyenne étant 1/36500 ou 2^{ctg}77 par litre. Si l'on admet que la

quantité totale de sang chez l'adulte est de 6 litres dont 3 sont formés par du sérum, la masse sanguine renfermerait donc 8cg1 de bilirubine.

Si l'on recherche la proportion de bilirubine contenue dans la bile, les interprétations diffèrent suivant les auteurs. A. Jolles (1894) trouve une proportion de 0,154 p. 100 à 0,262 p. 100 de bilirubine chez l'homme.

Au cours d'analyses de bile fistulaire, MM. Gilbert et Herscher ont trouvé des chiffres variables, dont la moyenne est d'environ 1 gramme de bilirubine pour 1000 de bile. La quantité de bilirubine renfermée dans le sang d'un adulte serait donc égale à celle contenue dans 80 grammes de bile. Ces auteurs ne donnent d'ailleurs ce chiffre qu'à titre de comparaison et ne concluent pas qu'il y a 80 grammes de bile dans la circulation sanguine. « Nous ne pouvons, disent-ils, parler que de bilirubinémie, car nous ignorons encore si l'eau de la bile passe dans le sang, si les autres produits biliaires y pénètrent au même titre que la bilirubine et s'il n'existe pas de *cholémies dissociées*.

En outre, en comparant les chiffres de ce tableau, on voit que chez les nourrissons, les enfants, les femmes adultes et vieilles, la cholémie est sensiblement égale, que chez l'homme adulte elle est plus accusée et chez le vieillard davantage encore. Chez l'homme adulte on peut se demander s'il n'y a pas là une résultante d'excès alcooliques sur le foie, bien que les éthyliques avérés aient été éliminés. Chez les vieillards on peut soupçonner une ébauche de néphrite interstitielle

qui, constituée, donne manifestement naissance à une hypercholémie et réalise une forme spéciale d'ictère acholémique.

En dehors de ces causes pathologiques, il existe probablement une série de conditions physiologiques susceptibles de modifier les chiffres que nous avons donné. Ces dosages n'ont été faits que chez des sujets habitant Paris, mais la cholémie doit augmenter chez les méridionaux et les orientaux. La température aussi peut avoir une action sur la cholémie, en augmentant ou diminuant la transpiration. De même toutes les causes susceptibles d'agir sur les secrétions urinaires, intestinales et autres. L'influence de la digestion sur le taux de la bilirubine dans le sérum est très nette dans les expériences suivantes (1).

Les repas de 2 hommes et de 2 femmes adultes, étant fixés à 6 heures, à 10 heures du matin et à 5 heures du soir, les résultats du dosage ont été les suivants :

Expérience I. — Salle Parrot n° 2. Homme.

6 heures	matin	(avant le 1er déjeuner	1/30.000
8	—	—	1/34.000
1	—	après midi	1/34.000
3	—	—	1/36.000
6	—	avant le dîner.....	1/34.000
Minuit.....			1/36.000

(1) *Gilbert* et *Herscher*, *Presse Médicale*, 4 Avril 1906.

Expérience II. — Salle Parrot n° 5. Homme.

6 heures matin (avant le déjeuner)..	1/20.000
8 — —	1/22.000
1 — après midi.....	1/22.000
3 — —	1/26.000
5 — avant le dîner.....	1/24.000
Minuit.....	1/26.000

Expérience III. — Salle Cazalis n° 19. Femme.

6 heures matin (avant le déjeuner).	1/36.000
8 — —	1/38.000
1 — après midi	1/40.000
3 — au dessous de.....	1/40.000
5 — avant le dîner.....	1/40.000
Minuit.....	1/40.000

Expérience IV. — Salle Cazalis n° 1. Femme.

6 heures matin (avant le déjeuner)..	1/38.000
8 — —	1/40.000
1 — après midi.....	1/40.000
3 — au dessous de.....	1/40.000
5 — (avant le dîner).....	1/40.000
Minuit un peu dessous de	1/40.000

En changeant les heures des repas, à 8 heures du matin, midi, 7 heures du soir les résultats suivants ont été obtenus :

Expérience V. — Salle Parrot n° 2. Homme.

8 heures matin (avant le petit déjeuner	1/30.000
10 — —	1/34.000

Midi avant le déjeuner.....	1/34.000
3 heures après midi.....	1/34.000
7 — (avant le dîner).....	1/40.000

Expérience VI. — Salle Parrot n° 1. Homme.

8 heures matin (avant le petit déjeuner)	1/38.000
10 — —	1/40000
Midi (avant le déjeuner).....	1/40000
3 heures après midi.....	1/40000
5 — —	1/40000
7 — (avant le dîner) un peu au-dessous de.....	1/40000

Les écarts sont plus ou moins accusés pour chaque cas ; quelquefois faibles, compris entre 1/38000 et un peu au dessous de 1/40000 dans les expériences IV et VI ; ils peuvent au contraire être assez marqués et osciller entre 1/30000 et 1/40000 (Exp. V).

On peut voir que l'influence des repas est évidente, quelle que soit cette heure. Après le petit déjeuner, la cholémie diminue, mais c'est principalement 5 ou 6 heures après le déjeuner ou le dîner qu'elle atteint son minimum. Ensuite on la voit quelquefois s'accroître ; les chiffres différents obtenus, loin des repas, peuvent s'expliquer par la composition variable de l'alimentation, car les sujets n'étaient pas soumis à un régime fixe. Les résultats sont, cependant, parallèles dans leur ensemble. Pour interpréter ces faits on peut se demander si la diminution de la cholémie après les

repas est due à une augmentation de la masse du sérum, la bilirubine étant ainsi diluée.

Ou bien y a-t-il moindre résorption biliaire au niveau du foie, la bile se déversant en plus grande quantité dans l'intestin pendant la période digestive.

Ou bien enfin, la sécrétion de bilirubine serait-elle moindre sous l'influence de la digestion.

Quelques analyses de biles fistulaires pratiquées à différentes heures de la journée ont montré à MM. Gilbert et Herscher, qu'après les repas, la bile renfermait plus de bilirubine. De plus, un jeûne prolongé accroît le taux de la bilirubine biliaire ; fait correspondant à la teneur maxima du sérum en pigment à distance des repas. Les deux premières explications sont les plus plausibles, étant donné le peu de renseignements sur ce sujet.

Mais ce qui est manifeste, c'est que pour comparer différents sérums, il faut, pour éviter l'influence des repas, faire les analyses de sang pris dans les mêmes conditions, le matin de 10 à 11 heures.

CHAPITRE IV

Cholémie de la vie intra-utérine.

Le degré de la cholémie du fœtus ne pouvait être apprécié directement, mais les recherches pratiquées par MM. Gilbert, Lereboullet et Mlle Stein (1), sur des sujets de la clinique Baudelocque, ont permis cependant dans 9 cas de faire la cholémimétrie comparative du sang de la mère et de celui du cordon, à la fin de la grossesse.

Ils prélevaient 3 ou 4 centimètres cubes de sang du cordon sectionné avant la cessation des battements : chez la mère, ils obtenaient le sang par piqûre de la pulpe du doigt, soit pendant le travail, soit pendant l'intervalle des contractions, soit après l'expulsion. Le sérum maternel avait une teinte voisine de la normale,

(1) *Gilbert-Lereboullet, Mlle Stein*, Recherches expérimentales sur la cholémie physiologique de la mère et du nouveau-né, Soc. biol., 15 juin 1901. — *Mlle Stein*, Cholémie simple familiale et grossesse, th. doctorat, Paris 1903.

la coloration de celui du cordon était toujours plus intense.

Mais le sang recueilli après la section du cordon, représentait le sang veineux du fœtus qui a subi ses échanges avec le sang maternel. Il fallait encore examiner le sérum du fœtus. Pour cela, une demi-heure environ après la naissance, ils pratiquaient une petite incision au niveau du talon. En même temps, ils prélevaient également du sang du cordon et de la mère.

Le sérum du nouveau-né est toujours plus ou moins hémoglobinique, car le caillot est très fragile. De plus, au moment de la naissance, le sang de l'enfant est noir, poisseux, épais; il fallait une demi-heure pour recueillir les quelques centimètres cubes nécessaires à l'examen : aussi ne firent-ils l'analyse que dans deux cas. Les résultats du dosage du sang du cordon et de celui de la mère donnèrent les chiffres suivants :

Proportion de bilirubine contenue dans le sérum du sang maternel.

Obs. I	Obs. II	Obs. III	Obs. IV	Obs. V
1/40000	1/49600	1/37600	1/34350	1/34400

Obs. VI	Obs. VII	Obs. VIII	Obs. IX
1/32400	1/32900	1/20700	1/32300

Proportion de bilirubine contenue dans le sérum du sang du cordon.

Obs. I	Obs. II	Obs. III	Obs. IV	Obs. V
1/13350	1/11350	1/17800	1/11450	1/5800

Obs. VI	Obs. VII	Obs. VIII	Obs. IX
1/9250	1/9250	1/10300	1/9250

Le sérum maternel renferme donc environ 1/33000 de bilirubine ou 3 centigrammes par litre de sérum ; celui du sang du cordon environ 1/10.000, c'est-à-dire plus de trois fois la teneur du sérum maternel.

Comme le sang recueilli après la section du cordon, représente le sang veineux du fœtus, ayant subi ses échanges avec le sang maternel, on devait penser *a priori* que l'intensité de la cholémie du fœtus était supérieure à celle du cordon ; c'est en effet ce qu'ont prouvé deux cas où, simultanément, le dosage du sang de la mère, de celui du cordon et celui du nouveau-né une demi-heure après sa naissance, donna les résultats suivants :

	Cas I	Cas II
Proportion de bilirubine contenue dans le sérum du sang maternel.....	1/20700	1/32000
Proportion de bilirubine contenue dans le sérum du sang du cordon.....	1/10300	1/9250 .
Proportion de bilirubine contenue dans le sérum du sang du nouveau-né.....	1/6350	1/6350

Ces nouveau-nés n'étaient ni ne sont devenus ictériques,

Le prélèvement du sang présentant quelque difficulté n'a pas permis de poursuivre plus avant les re-

cherches relatives au sang des nouveau-nés. Malgré l'absence de chiffres moyens, il ressort de ces dosages que la cholémie fœtale est plus marquée d'un tiers environ que celle du cordon, plus de trois fois plus accusée elle-même que celle de la mère.

CHAPITRE V

Comparaison entre la cholémie de la vie extra-utérine et celle de la vie intra-utérine (1).

Ces faits intéressants sur la cholémie fœtale doivent être rapprochés de la cholémie de la vie extra-utérine parce que, cette comparaison permet d'éclaircir certains points de physiologie pathologique :

Si Krüger (2) admet que la secrétion biliaire de même que la plupart des autres sécrétions glandulaires est nulle, jusqu'au dernier mois de la vie intra-utérine, la plupart des auteurs au contraire, soutiennent que la bile commence à être sécrétée entre le troisième et le quatrième mois. Elle peut passer dans l'intestin et s'y accumuler pour former la majeure partie du méconium qui expulsé par l'enfant à la naissance, renferme, ainsi qu'après bien des auteurs MM. Gilbert et

(1) *Presse Médicale*, Cholémie physiologique, *Gilbert* et *Herscher*, 31 mars-4 avril 1906.

(2) *Krüger*, Verdauungsfermente beim embryo und neuge borenen, Wiesbaden 1901.

Herscher l'ont constaté, une très forte proportion de pigments biliaires.

Mais l'élimination intestinale est en somme minime, le surplus de la bile, ou bien est résorbé par les voies lymphatiques pour pénétrer ensuite dans la circulation ou bien, et cette hypothèse paraît la plus vraisemblable, passe directement dans les veines centro-lobulaires qui représentent le canal excréteur du lobule sanguin. Ayant ainsi pénétré dans la circulation fœtale, la bile ne pourrait s'y accumuler au delà d'une certaine limite ; pourtant celle-ci paraît assez élevée sans que l'enfant en souffre, 1/6.350 et c'est là peut-être la cause du teint du nouveau-né, qui sans être franchement ictérique, présente un mélange de jaune et de rouge. Mais au delà la cholémie pourrait devenir dangereuse et la bilirubine doit être éliminée.

C'est surtout par le cordon que doit se produire cette élimination. Son sang, en effet, renferme des pigments biliaires en moindre quantité que le sang du fœtus, parce qu'une certaine proportion de ceux-ci relativement considérable, par rapport à la masse sanguine du fœtus, a traversé le placenta pour se diluer dans le sang de la mère. Pour cette dernière les pigments ainsi diffusés seront peu abondants, mais suffisants pourtant pour élever la teneur en bilirubine du sang maternel. A l'état physiologique en effet, nous avons trouvé la cholémie moyenne de la femme adulte égale à 1/36.500 ; chez la femme enceinte nous l'avons vu s'élever à 1/33.000 du fait de l'adjonction à la cholemie physiologique d'une cholémie d'origine

fœtale et c'est là vraisemblablement, une des raisons des pigmentations gravidiques et peut-être de l'urobilinurie de la grossesse.

Par conséquent chez le fœtus, deux voies surtout s'ouvrent à l'élimination biliaire; la voie intestinale accessoire, la voie sanguine capitale et telle qu'à cet âge le lobule hépatique est un véritable lobule sanguin, même en ce qui concerne la sécrétion biliaire.

Dans la vie extra-utérine, les deux voies persistent, mais leur importance est renversée.

L'intestin est largement ouvert; la majeure partie de la bile y passe. Pendant les premiers jours de la vie, la bilirubine est évacuée sans transformation et elle est retrouvée dans les féces sans traces d'urobiline. Plus tard, la bilirubine est transformée dans l'intestin en urobiline ou même en chromogène de l'urobiline que l'on trouve en abondance dans les fèces, dans la coloration desquelles, elle joue un rôle important; on ne constate plus, au contraire, la moindre trace de bilirubine dans les matières fécales de l'adulte sain.

La résorption sanguine est moins importante, mais elle existe néanmoins ; c'est elle qui est la cause de la cholémie physiologique et, fait intéressant à signaler, c'est encore à l'état d'urobiline ou de chromogène de l'urobiline que les pigments biliaires, qui ont penché dans le sang, seront éliminés par l'urine. Mais si la bile devient plus épaisse qu'à l'état normal, si un obstacle entrave son cours dans les conduits biliaires, le rôle de la voie intestinale diminue ou même dispa-

rait, celui de la voie sanguine redevient prépondérant, l'état fœtal réapparaît. La veine centrale du lobule hépatique ne sert donc pas seulement au passage du sucre, elle constitue encore la voie essentielle ou accessoire, suivant les âges, suivant que l'état du sujet est normal ou pathologique, de l'élimination biliaire ; si bien que surtout chez le fœtus, mais aussi dans la vie extra-utérine, le foie peut être considéré, même au point de vue biliaire, comme une glande à sécrétion interne : ainsi que MM. Gilbert et Weil l'ont soutenu, il est formé de lobules sanguins.

CONCLUSIONS

I

1° Les travaux de MM. Gilbert et Herscher établissent l'existence à l'état normal d'une certaine quantité de bilirubine dans le sérum sanguin de l'homme.

Cette cholémie physiologique est la cause de la coloration du sérum ; elle a pour conséquence une légère teinte jaune des téguments et la présence dans l'urine de chromogène de l'urobiline, du fait de la réduction par le rein de la petite quantité de bilirubine contenue dans le sérum. Ces trois termes : bilirubinémie, teinte jaune des téguments, présence de chromogène de l'urobiline dans l'urine, constituent ce que ces auteurs ont nommé l'*ictère acholurique physiologique*.

2° L'intensité de la cholémie physiologique est variable. De nombreuses conditions (race, sexe, âge, etc.) sont susceptibles de la modifier, et chez un même individu l'influence de la digestion a pu être mise en évidence.

Cependant chez l'adulte le degré moyen de la cholémie peut être évalué à 1 de bilirubine pour 36.500 de

sérum soit 2 ctg 7 de bilirubine par litre de sérum ou 8 ctg 1 de bilirubine pour l'ensemble de la masse sanguine. Chez le fœtus la cholémie est beaucoup plus marquée : dans deux cas observés elle atteignait 1 de bilirubine pour 6.350 de sérum soit près de 6 fois la teneur normale chez l'adulte.

Chez la femme enceinte à la cholémie physiologique s'adjoint une cholémie d'origine fœtale et la teneur moyenne de la bilirubinémie s'élève à 1 de bilirubine pour 33.000 de sérum.

3° Les recherches de ces mêmes auteurs ont en outre montré que chez de très nombreux animaux existe aussi une cholémie physiologique, tantôt plus faible que celle de l'homme (chien, lapin, cobaye) tantôt au contraire beaucoup plus accusée (cheval, bœuf, canard, pigeon).

Vu : par le Doyen,
DEBOVE.

Vu : par le Président,
GILBERT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Villeneuve. — Dictionnaire des Sciences médicales. Art. Ictère, Paris, 1818.

Hayem. — Du sang et de ses altérations pathologiques, 1890.

Richet. — Dictionnaire de physiologie. Paris, Art. Bile.

Gilbert et Fournier. — In traité de pathologie générale de Bouchard. Art. Sang.

Brouardel et Gilbert. — Traité de médecine et de thérapeutique.

Bezancon et Labbé. — Traité d'hémathologie, 1904.

Chassevant. — Précis de chimie physiologique, 1905.

Ch. Mongour. — Précis des maladies du foie et des voies biliaires, 1905.

Gilbert-Castaigne et Lereboullet. — De l'ictère familial. Contribution à l'étude de la diathèse biliaire. Soc. méd. hôp., juillet 1900.

Borrel. — Les ictères acholuriques. Thèse doctorat, Paris, 1899.

Hayem. — L'ictère acholurique. Soc. méd. hôp., Paris, 1900.

Gilbert et Lereboullet. — Contribution à l'étude de la famille biliaire. Des ictères acholuriques simples. Soc. méd. hôp., novembre 1900.

— Contribution à l'étude de l'ictère acholurique simple. Cholémie anictérique ; ictère acholurique à forme dyspeptique. Soc. méd. hôp., 17 mai 1901.

— La cholémie simple familiale. Sem. méd., 24 juillet 1901.

— Urobilinurie dans la cholémie familiale. Soc. biol., 26 juillet 1902.

Gilbert et Herscher. — Origine rénale de l'urobiline. Presse médicale, 3 sept. 1902.

Herscher. — Même sujet. Th. doctorat 1902. Paris.

Lereboullet. — De l'état du sérum et des urines dans l'ictère simple du nouveau-né, 1901.

— Les cirrhoses biliaires. Thèse doctorat. Paris 1792.

Gilbert, Herscher et Posternak. — Réaction de Gmelin dans les milieux albumineux. Soc. biol., 2 mai 1903.

— Signification de l'anneau bleu produit par le réactif de Gmelin, dans certains sérums (réaction de Hayem). Soc. biol., 9 mai 1903.

Gilbert, Lereboullet, Mlle Stein. — Recherches expérimentales sur la cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né. Soc. biol., 15 juin 1901.

Mlle Stein. — Cholémie simple familiale et grossesse. Th. doct., Paris 1903.

Gilbert et Herscher. — Sur la diminution de coloration du sérum. Soc. biol., 23 novembre 1901.

— Surcoloration du sérum dans la néphrite interstitielle

et la ligature expérimentale des uretères. Soc. biol., 1901, 12 avril.

Gilbert, Herscher et Posternak. — Méthode cholémimétrique. Soc. biol., 13 déc. 1903, 30 avril 1904.

Stankewitch. — Même sujet. Th. doct. Paris, 1904.

Gilbert et Herscher. — Cholémie physiologique. Presse médicale, 31 mars et 4 avril 1906.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION. — Notion de l'ictère avec cholémie. — Historique des ictères acholuriques..... 5

PREMIÈRE PARTIE.

Chap. I. — Coloration du sérum normal de l'homme. 15

Chap. II. — La teinte du sérum n'est attribuable ni à la luteine, ni à l'hémoglobine, etc..... 18

Chap. III. — La coloration du sérum est due à la bilirubine et ne peut l'être qu'à la bilirubine..... 25

Chap. IV. — Ictère acholurique physiologique 34

Chap. V. — Cholémie physiologique chez les animaux 57

DEUXIÈME PARTIE.

Chap. I. — Méthode cholémimétrique..... 42

Chap. II. — Choix des sujets..... 47

Chap. III. — Cholémie dans la vie extra-utérine.... 49

Chap. IV. — Cholémie dans la vie intra-utérine..... 56

Chap. V. — Comparaison entre la cholémie de la vie extra-utérine et celle de la vie intra-utérine..... 60

Conclusions 65

Bibliographie..... 67

Paris. — Imp. BONVALOT-JOUVE, 15, rue Racine (VI^e^)